

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

昭62-283964

⑫ Int.Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 235/28  
// A 61 K 31/415  
47/00

識別記号

ACL  
3 0 2

庁内整理番号

7166-4C  
7330-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)12月9日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭ 発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体組成物

⑮ 特 願 昭61-128988

⑯ 出 願 昭61(1986)6月2日

⑰ 発 明 者	山 坂 平 之 丞	牛久市牛久町1271-144
⑰ 発 明 者	内 山 博 康	越谷市北越谷3-5-15
⑰ 発 明 者	舩 田 裕 孝	茨城県新治郡桜村竹園1-6-901-203
⑰ 発 明 者	坂 元 嘉 臣	小山市大字神鳥谷1106-1-103
⑰ 発 明 者	仲 見 川 由 己	茨城県真壁郡関城町大字関本下1476-1
⑰ 発 明 者	吉 岡 満 子	埼玉県北葛飾郡吉川町平沼1372
⑰ 発 明 者	守 賀 輝 正	三郷市彦成4-4-14-712
⑰ 出 願 人	日本ケミフア株式会社	東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
⑰ 代 理 人	弁理士 柳 川 泰 男	

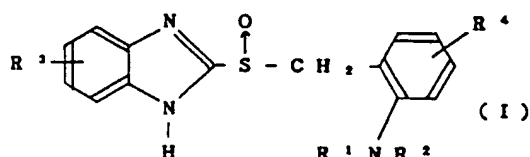
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

ベンズイミダゾール誘導体組成物

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 一般式(I):



(式中、R¹は水素原子、炭素原子数1～8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R²は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいはR¹とR²とが共同して隣接する窒素原子と共に環を形成し、R³及びR⁴はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基を示す)で表わされる生理活性を有するベンズイミダゾール誘導体と該ベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上の塩基性物質

とを含むことを特徴とする安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物。

2. 塩基性物質が、アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物もしくは無機弱酸との塩であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

3. 塩基性物質が、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸マグネシウムのいずれかであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

4. 塩基性物質が、ベンズイミダゾール誘導体に対して10重量%以上含まれていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

5. 塩基性物質が、ベンズイミダゾール誘導体に対して10～200重量%の範囲の量にて含まれていることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

6. 組成物中のベンズイミダゾール誘導体が粒

子状をなし、かつその平均粒径が10ミクロン以下であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

7. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR<sup>1</sup>が炭素原子数1~8のアルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

8. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR<sup>2</sup>が低級アルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

9. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR<sup>3</sup>が水素原子もしくは低級アルコキシ基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

10. ベンズイミダゾール誘導体の一般式(I)におけるR<sup>4</sup>が水素原子もしくは低級アルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のベンズイミダゾール誘導体組成物。

が優れた胃腸分泌抑制作用を示すことから、抗潰瘍剤として有効であることを見出した。この化合物、合成法および用途に関しては、既に特許出願がなされている(特開昭61-80860号公報、特開昭60-81194号、同60-61195号出願)。

本発明者らは、さらに鋭意研究を進めた結果、上記一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体が胃腸分泌抑制作用のみならず、優れた細胞保護作用を有し、このため胃腸の細胞保護剤としても有用であることを見出している。この胃腸の細胞保護剤の発明については既に特許出願がなされている(特開昭60-178951号)。

またさらに、本発明者らは、上記ベンズイミダゾール誘導体を有効成分とする薬剤の実用性を検討する段階において、該ベンズイミダゾール誘導体は保存安定性が充分でないことを見出し、この保存安定性の向上を目的として検討した。その結果、上記ベンズイミダゾール誘導体を酸酐化することにより保存安定性が向上することを見出し

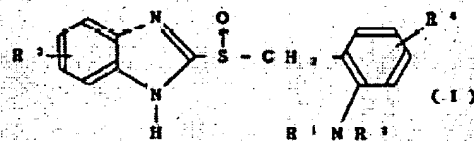
### 3. 発明の詳細な説明

#### 【発明の分野】

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体組成物に関するものである。

#### 【発明の要旨】

本発明者等は先に下記一般式(I)：



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素原子数1~8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが共同して隣接する空素原子と共に環を形成し、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基又はアミノ基を示す)

で表わされる新規なベンズイミダゾール誘導体

している。この発明については既に特許出願がなされている(特開昭61-38288号)。

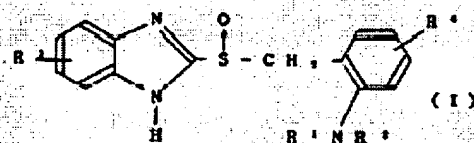
#### 【発明の目的】

本発明の目的は、新規なベンズイミダゾール誘導体組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、保存安定性が向上したベンズイミダゾール誘導体組成物を提供することにある。

#### 【発明の構成】

本発明は、次の一般式(I)：



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素原子数1~8のアルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はアラルキル基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とが共同して隣接する空素原子と共に環を形成し、R<sup>3</sup>及

び $R^4$ はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基又はアミノ基を示す)で表わされる生理活性を有するベンズイミダゾール誘導体と該ベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上の塩基性物質とを含むことを特徴とする安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物にある。

本発明の一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体は前述のように既に公知であり、たとえば前記公開公報に記載されている製造法により得ることができる。

一般式(I)で表わされる代表化合物としては、たとえば下記の化合物があげられる。

化合物1: 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物2: 2-(2-ジエチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物3: 2-(2-アミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物11: 5-アミノ-2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物12: 2-(2-ジメチルアミノ-5-メトキシベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物13: 2-(2-ジメチルアミノ-5-メチルベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物14: 2-(2-ピペリジノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物15: 2-[2-(N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

化合物16: 2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)ベンジルスルフィニル]ベンズイミダゾール

本発明において用いるベンズイミダゾール誘導体は、前記一般式(I)における $R^1$ が、炭素原子数1~8のアルキル基のものであることが望ま

化合物4: 2-(2-メチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物5: 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メトキシベンズイミダゾール

化合物6: 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-4-メチルベンズイミダゾール

化合物7: 2-(2-ジメチルアミノ-6-メチルベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

化合物8: 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メトキシカルボニルベンズイミダゾール

化合物9: 2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)-5-メチルベンズイミダゾール

化合物10: 5-クロロ-2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾール

しい。 $R^2$ は、低級アルキル基であることが望ましい。 $R^3$ は水素原子もしくは低級アルコキシ基であることが望ましく、そして $R^4$ は水素原子もしくは低級アルキル基であることが望ましい。なお、低級アルキル基および低級アルコキシ基としては炭素数1~6のアルキル基およびアルコキシ基を挙げることができる。

本発明の安定化されたベンズイミダゾール誘導体組成物は、上記一般式(I)のベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上(好ましくは10重量%以上、さらに好ましくは10~200重量%以下)の塩基性物質を含むことを特徴とする。ここで塩基性物質とは、水に溶解もしくは懸濁した状態でpH7より上、好ましくは8以上、を示す物質である

上記の塩基性物質としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物もしくは無機弱酸との塩が好ましい。

アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアル

ミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物の例としては、水酸化アルミナマグネシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化ナトリウムの例を挙げることができる。

アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の無機酸塩との塩の例としては、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸塩；リン酸一水素カリウム、リン酸カリウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどリン酸塩；水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化アルミニウム・炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム共沈物などの水酸化物と炭酸塩との共沈物を挙げることができる。

なお、本発明の塩基性物質は、アミド類、有機酸（例、高級脂肪酸）のアルカリ金属、アルカリ土類金属もしくはアルミニウムの塩などの有機塩基性物質と併用してもよい。

本発明の組成物においては、一般式（I）のベンズイミダゾール誘導体は粒子状をなし、かつそ

ゾール誘導体を有効成分として含有する医薬組成物は、経口あるいは非経口投与により投与する。経口投与剤の剤型としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、および顆粒剤があげられる。これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。賦形剤としては、ブドウ糖、白糖、乳糖、微結晶セルロースなどが、崩壊剤としてはデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどが、滑沢剤としてはタルク、硬化油などが、結合剤としてはヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。なお、上記の各添加剤の用途の分類は便宜的なものであり、各添加剤の作用を限定するものではない。

投与量は、通常成人において、有効成分量換算で500mg以下、好ましくは1日約100μg～300mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に実施例と比較例とを挙げて、本発明をさらに詳しく説明する。各例で用いた2-(2-ジメ

ルの平均粒径が10ミクロン以下であるような微粒子状にて存在することが本発明の主目的であるベンズイミダゾール誘導体の保存安定性の向上を更に助長するために望ましい。

ベンズイミダゾール誘導体の微粒子化は、たとえば、パンミル、アトリションミル、スクリュークラッシャー、リングローラーミル、ボールミルなどのメカニカルマイクロナイザー、ジェットミル、ジェットバルベライザー、マイクロナイザー、リザクショナイザー噴射式粉碎機、エアーミルなどの流体エネルギーマイクロナイザーなどの公知の微粒子状粉体製造装置を利用して行なうことができる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体組成物は抗潰瘍剤および細胞保護剤のいずれの用途でも有用であり、経口投与あるいは非経口投与により、胃酸分泌の防止、過剰の胃酸分泌を伴う症状の治療、また胃酸によらない胃腸の炎症疾患の治療あるいは予防に有用である。

前記一般式（I）で表わされるベンズイミダ

チルアミノベンジルスルフィニル）ベンズイミダゾールは下記の方法により製造したものである。

2-メルカプトベンズイミダゾール4.73gをエタノール150mlに溶解し、2-ジメチルアミノベンジルクロライド・塩酸塩6.18gを加えて30分間室温で攪拌した。析出した結晶を遠心し、この結晶に飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、ほうろくで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム-アセトニトリルより再結晶して2-(2-ジメチルアミノベンジルチオ)ベンズイミダゾールを、無色結晶として5.39g得た。mp:164℃。

上記の2-(2-ジメチルアミノベンジルチオ)ベンズイミダゾール4.8gを、クロロホルム40mlとメタノール5mlの混合液に溶解し、0℃に冷却後、m-クロル過安息香酸（純度70%）3.86gを少量ずつ加えた。10分後反応混合物に飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム溶液を飽和食

塩水で洗浄し、ぼう硝で乾燥した。クロロホルムを減圧留去し、残渣にアセトニトリルを加え、析出した結晶を濾取して、2.97gの2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールを無色結晶として得た。mp:116℃(分解)

#### 【実施例1~8】

2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの無色結晶1.0kgを、ジェットミル100AS(富士産業製)を用い、5.5kg/cm<sup>2</sup>の気流圧により1kg/時の導入速度で粉碎して収率95%で、2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶(白色結晶性粉末、分解点:121~127℃、平均粒径:2μm)を得た。

上記の2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶に第1表記載の塩基性物質を1:1(重量比)にて添加混合して得た組成物を、50℃、75%RHの条

塩基性物質を第2表記載の中性もしくは酸性物質に変えた以外は実施例1と同様にして2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの保存安定性を評価した。

上記の保存安定性の試験結果を第2表に示す。

第1表

	添加物質	残存量(%)
実施例1	水酸化アルミナ マグネシウム	88.1
実施例2	炭酸ナトリウム	94.7
実施例3	リン酸水素カルシウム	95.8
実施例4	水酸化アルミニウム	80.8
実施例5	メタケイ酸アルミン酸 マグネシウム	51.1
実施例6	無水リン酸カルシウム	97.4
実施例7	炭酸マグネシウム	78.9
実施例8	炭酸水素ナトリウム	81.2

件にて16日間保存したのち、その組成物中に残存している2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの量を測定することにより、保存安定性を評価した。

なお、残存している2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの測定は、試料(保存後の組成物)を約900mg採取し、秤量したのち、これにメタノールを加えて振とう抽出しながら正確に100mlとし、次いでこの抽出液をメタノールで100倍に希釈し、その希釈液の20μlを用いてHPLC法に従って定量して行なった。

上記の保存安定性の試験結果を第1表に示す。

#### 【比較例1】

塩基性物質の添加を省略した以外は実施例1と同様にして2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの保存安定性を評価した。

上記の保存安定性の試験結果を第2表に示す。

#### 【比較例2~9】

第2表

	添加物質	残存量(%)
比較例1	---	1.7
比較例2	硫酸カルシウム	4.1
比較例3	乳糖	0.8
比較例4	D-マンニット	0.9
比較例5	微結晶セルロース	10.5
比較例6	コーンスターチ	3.0
比較例7	ポリエチレングリコール	1.0
比較例8	メチルセルロース	1.4
比較例9	コハク酸	0.0

#### 【実施例9~11】

塩基性物質として第3表記載の物質を用い、保存安定性試験の保存期間を30日に変えた以外は実施例1と同様にして2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの長期保存安定性を評価した。

上記の長期保存安定性の試験結果を第3表に示す。

第3表

	添加物質	残存量(%)
実施例9	水酸化アルミナ マグネシウム	51.6
実施例10	水酸化アルミニウム	37.3
実施例11	炭酸マグネシウム	55.0

【実施例12-13、比較例10-11】

実施例1で得た2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶を用いて第4表に記載の組成物を製造した。なお、第4表中の配合量は重量部を要す。

の経時変化も同様に調べた(比較例11)。

残存している2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの測定は実施例1に記載の方法により行なった。

上記の保存安定性の試験結果を第5表に示す。

第5表

	開始時	5日	10日	20日
実施例12	100	99.6	95.2	93.4
実施例13	100	99.6	94.8	92.9
比較例10	100	99.7	95.6	66.0
比較例11	100	95.1	1.6	-

第4表

	実施例		比較例
	12	13	10
ベンズイミダゾール誘導体	30	30	30
乳糖	47	37	57
コーンスターチ	10	10	10
水酸化アルミナ マグネシウム	10	20	-
ヒドロキシプロピルセルロース	3	3	3

第4表の組成物を、50℃、75%RHの条件にて保存して、ベンズイミダゾール誘導体の残存量の経時変化(5日保存、10日保存、20日保存)を調べた。なお、参照用として上記2-(2-ジメチルアミノベンジルスルフィニル)ベンズイミダゾールの微細結晶単独保存における残存量

特許出願人 日本ケミファ株式会社  
代理人 弁理士 柳川泰男